

VERTRAG ÜBER INTERNATIONALE ZUSAMMENSARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

REC'D 18 NOV 2003

WIPO PCT

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts O.Z. 5994-WO	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP02/13418	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 28.11.2002	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 13.03.2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07F9/6574		
Anmelder OXENO OLEFINCHEMIE GMBH et al.		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.



2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

- ☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 10 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Bescheids
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 09.07.2003	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 17.11.2003
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Zellner, A Tel. +49 89 2399-8078 

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):

Beschreibung, Seiten

1-4, 6-12	in der ursprünglich eingereichten Fassung
5, 13-15	eingegangen am 11.10.2003 mit Schreiben vom 09.10.2003

Ansprüche, Nr.

1-8	eingegangen am 11.10.2003 mit Schreiben vom 09.10.2003
-----	--

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- | | |
|--|---------|
| <input type="checkbox"/> Beschreibung, | Seiten: |
| <input type="checkbox"/> Ansprüche, | Nr.: |
| <input type="checkbox"/> Zeichnungen, | Blatt: |

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP02/13418

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

- | | |
|--------------------------------|--|
| 1. Feststellung | |
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche 1-8
Nein: Ansprüche |
| Erfinderische Tätigkeit (IS) | Ja: Ansprüche 1-8
Nein: Ansprüche |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche: 1-8
Nein: Ansprüche: |

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

1. Die folgenden, im Recherchenbericht zitierten Dokumente (D) werden genannt:

D1: SELENT D ET AL: 'NEW PHOSPHORUS LIGANDS FOR THE RHODIUM-CATALYZED ISOMERIZATION/HYDROFORMYLATION OF INTERNAL OCTENES' ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION, VERLAG CHEMIE. WEINHEIM, DE, Bd. 40, Nr. 9, 4. Mai 2001 (2001-05-04), Seiten 1696-1698, XP002234378 ISSN: 0570-0833 & ANGEW. CHEM. INT. ED. SUPPORTING INFORMATION SHEETS 1-9, [Online] Gefunden im Internet: <URL: http://www.wiley_vch.de/contents/jc_2_002/2001/z16163_s.pdf> [gefunden am 2003-03-12]
D2: WO 99 06416 A (E. I. DU PONT DE NEMOURS)
D3: GB-A-1 107 220 (FARBWERKE HOECHST AG)
D4: EP-A-1 201 675 (OXENO OLEFINCHEMIE GMBH)

2. Die mit Schreiben vom 09.10.2003 eingereichten Änderungen erfüllen die Erfordernisse des Art. 34(2)b) PCT, sie gehen nicht über den Inhalt der Anmeldung in ihrer ursprünglich eingereichten Form hinaus.
3. Die vorliegende Anmeldung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von Bisphosphiten. Im Verfahren gemäß geändertem Anspruch 1 wird ein Base-Hal-Addukt nach mindestens einem der Reaktionsschritte abfiltriert und erst das Endprodukt isoliert und gereinigt.

zu Punkt V

1. Neuheit (Art. 33(2) PCT)

Dokument D1 offenbart die Herstellung von Verbindungen der allg. Formel (I) gemäß vorliegendem Anspruch 1 (D1: supporting information). Im Gegensatz zum Verfahren gemäß vorliegendem Anspruch 1 wird die Herstellung jedoch in THF als Lösungsmittel durchgeführt. Neuheit für den vorliegenden Anspruchsgegenstand ist deshalb gegeben. Die Erfordernisse des Art. 33(2) PCT sind erfüllt.

2. Erfinderische Tätigkeit (Art. 33(3) PCT)

- 2.1. D1 wird als nächstliegender Stand der Technik erachtet, da es Verbindungen der allg. Formel (I) gemäß vorliegender Anmeldung sowie ein Verfahren zu deren Herstellung offenbart.

D1 offenbart ein Herstellungsverfahren in drei Schritten. In einem ersten Schritt wird analog Reaktionsschritt b) gemäß vorliegendem Anspruch 1 ein Phosphit hergestellt (D1: Verbindungen A bzw. B, jeweils zweiter Verfahrensschritt). Die Umsetzung erfolgt hierbei in einem Lösungsmittelgemisch aus THF und Hexan. Nach erfolgter Umsetzung wird das Lösungsmittel gewechselt und das Zwischenprodukt nach Filtration und Eindampfen des Lösungsmittels (A) bzw. Kristallisieren (B) erhalten. Im Gegensatz hierzu wird gemäß anmeldungsgemäßigem Verfahren die Reaktion in einem aprotischen und unpolaren Lösungsmittel durchgeführt.

In einem weiteren Schritt offenbart D1 die Umsetzung der Verbindungen A bzw. B mit einem 3-Halo-1,3,2-dioxaphosphin-4-on (Beispiele 2-7). Dies entspricht der Umsetzung c) gemäß vorliegender Anmeldung. Im Unterschied zur vorliegenden Anmeldung wird die Umsetzung gemäß D1 in einem Lösungsmittelgemisch THF/Hexan durchgeführt. Die Reaktion a) gemäß vorliegender Anmeldung zur Herstellung der Zwischenprodukte A wird in D1 nicht offenbart.

Der durch den Unterschied zu dem in D1 offenbarten Verfahren hervorgerufene technische Effekt liegt darin, dass beim anmeldungsgemäßen Verfahren durch die Verwendung eines aprotischen unpolaren Lösungsmittels die gebildeten Zwischenprodukte leichter abtrennbar sind (S. 5, 2. Absatz der vorliegenden Beschreibung). Auf eine Aufarbeitung der Zwischenprodukte wird im anmeldungsgemäßen Verfahren verzichtet. Die durch die vorliegende Anmeldung zu lösende technische Aufgabe kann somit in der Bereitstellung eines verbesserten Verfahrens zur Herstellung von Verbindungen gemäß allg. Formel (I) gesehen werden. Insbesondere entfallen die Schritte des Lösungsmittelwechsels.

- 2.2. Dokument D3 offenbart die Herstellung von Verbindungen gemäß Zwischenprodukt A der vorliegenden Anmeldung. Die Herstellung erfolgt in einem inerten organischen Lösungsmittel (D3: S. 1, Spalte 2, Z. 41, z.B. Toluol). In den Beispielen wird die Verwendung aprotischer unpolarer Lösungsmittel wie Benzol oder Toluol offenbart. Gemäß D3 werden entweder die Alkalisalze der Hydroxysäuren verwendet, nachdem vorhandenes Wasser azeotrop entfernt wurde (Bsp. 5, 7), oder die Reaktion wird in

Gegenwart wässriger Basen (Bsp. 6) durchgeführt. Im zweiten Fall ist somit ein protisches Lösungsmittel vorhanden. Eine Kombination der technischen Lehre der Dokumente D1 und D3 führt somit nicht zum Anmeldungsgegenstand.

Dokument D2 offenbart die Herstellung von Bisphosphiten über zwei Stufen (siehe Beispiel 1). Hierbei wird zunächst ein Phenol mit PCl_3 in Toluol umgesetzt und anschliessend weiter mit einem Binaphthol, ebenfalls in Toluol, versetzt. Gemäß vorliegender Anmeldung sollte möglichst wasserfrei gearbeitet werden (S. 12, Z. 13-16). Dadurch können Hydrolysereaktionen verhindert werden. Ausgehend von D1 scheint daher die Verwendung eines Verfahrens gemäß D1 nicht nahegelegt zu werden, da dort zur Aufarbeitung wässrige Lösungen verwendet werden.

Das anmeldungsgemäße Vorgehen kann demnach als auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhend angesehen werden.

3. Industrielle Anwendbarkeit (Art. 33(4) PCT)

Wird anerkannt für die vorliegenden Ansprüche.

4. Dokument D4 wurde nach dem Prioritätsdatum der vorliegenden Anmeldung, aber vor dem Datum dessen internationalen Anmeldung veröffentlicht. Bei ungültiger Priorität der vorliegenden Anmeldung würde daher sein Inhalt als zum Stand der Technik gehörig betrachtet werden. Beim Eintritt in die europäische Phase wird das besagte Dokument auch bei gültiger Priorität für die Beurteilung von Neuheit herangezogen werden.
5. Im Widerspruch zu den Erfordernissen der Regel 5.1(a)(ii) PCT werden in der Beschreibung weder der im Dokument D1 offenbarte einschlägige Stand der Technik noch dieses Dokument angegeben.

Basen-Produkte unlöslich und fallen als Feststoff an bzw. im Idealfall aus der Lösung aus.

Das aprotische Lösungsmittel sollte so gewählt werden, das außer dem Säure-Base-Addukt alle Produkte und Edukte in diesem Lösungsmittel löslich sind. Es ist jedoch möglich, dass auch
5 die Zwischenprodukte A und/oder B nur schlecht löslich sind; diese Zwischenprodukte werden jedoch im Laufe der Reaktion in ein bevorzugtes gut lösliches Endprodukt umgesetzt.

Der Vorteil bei dieser Verfahrensweise ist, dass das unlösliche Halogenwasserstoff-Basen-Produkt durch einfache Filtration aus dem Reaktionsgemisch entfernt werden kann, wobei das
10 Zwischenprodukt-enthaltende Filtrat ohne Isolierung unverändert für die nächste Stufe eingesetzt werden kann. Im einfachsten Fall des Verfahrens muss erst das Endprodukt isoliert und gereinigt werden. Da im Vergleich zur eigentlichen Reaktion die Schritte der Isolierung und Reinigung einen größeren Zeitraum beanspruchen, kann bei dieser Verfahrensweise Zeit und somit Kosten gespart werden.

15

Als Base werden in Verfahren gemäß der Erfindung bevorzugt tertiäre Amine wie Tri-n-propylamin, Diisopropylisobutylamin, N-Cyclohexyldimethylamine, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin, N-Methylpyrrolidin, N,N,N,N-Tetramethylethylendiamin, DBU (1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undecen-7), DBN (1,5-Diazabicyclo[4.3.9]non-5-en, bevorzugt
20 Triethylamin eingesetzt.

Bevorzugte Lösungsmittel sind Benzol, Toluol, Ethylbenzol, Xylol, Cyclohexan.

Das erfindungsgemäße Verfahren umfasst auch die Herstellung von Verbindungen, bei denen
25 zwei der Reste R^1 bis R^4 in Formel I benzanneliert sind, d. h. jeweils R^1 und R^2 , R^2 und R^3 oder R^3 und R^4 können über einen aromatischen Ring miteinander verknüpft sein. Es sind somit drei Isomere realisierbar, die auch als Ligandensystem getrennt oder miteinander verwendet werden können. Die erfindungsgemäß hergestellten Bisphosphite der Formel I können daher auch Verbindungen gemäß den Formeln II, III und IV sein.

30

Verlag Chemie, Weinheim, 1972, Bd.B2, Kapitel 9 und 10 zusammengefasst.

Zur Überprüfung der Verfahrensschritte a), b), c) und d) kommen allgemeine Analytikmethoden in Frage, wie Massenspektroskopie (MS), mit Massenspektroskopie-gekoppelte oder ungekoppelte Gaschromatographie (GC/MS oder GC), mit Massenspektroskopie-gekoppelte oder ungekoppelte Flüssigchromatographie (LC/MS oder MS) oder Kernresonanzspektroskopie (NMR).

Die Verfahrensschritte a), b), c) und d) werden unter Schutzgas, wie Stickstoff oder Argon aufgrund der Oxidationsempfindlichkeiten der Reaktanden durchgeführt.

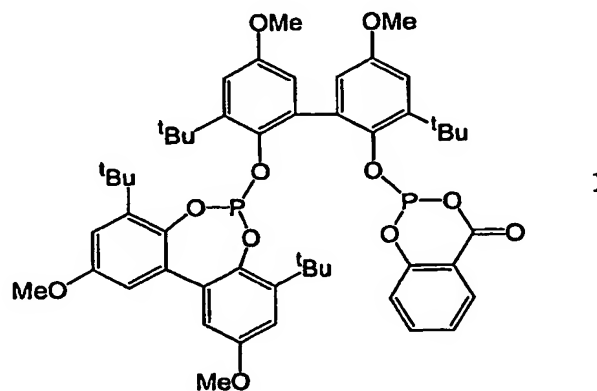
Die Verfahrensschritte d) und b) können im Eintopf-Verfahren nacheinander ohne Unterbrechung durchgeführt werden, so dass die Anzahl der Verfahrensschritte minimiert werden kann.

Beispiele

Die nachfolgenden Beispiele wurde mit Hilfe der Standard-Schlenk-Technik durchgeführt, obgleich die Synthese auch im kg-Maßstab möglich ist.

Beispiel 1

Herstellung von Verbindung 1



Verfahrensschritt a)

In einem 500 ml Schlenkrohr werden 23,4 g (0,17 mol) Salicylsäure mit 170 ml Toluol versetzt. In einem 500 ml Schlenkrohr gibt man nacheinander unter Rühren 50 ml Toluol, 71,0

ml (51,6 g; 0,51 mol) Triethylamin und 14,8 ml (23,3 g; 0,17 mol) Phosphortrichlorid hinzu. Diese Lösung wird unter Rühren bei 0 bis 4 °C innerhalb von 40 min tropfenweise zu der Salicylsäure-Toluol-Mischung gegeben. Nach vollendeter Zugabe wird innerhalb von 2 h auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend weitere 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Dabei fällt das entstehende Triethylammoniumchlorid als weißer Feststoff aus, dieser über eine Fritte abgetrennt wird. Das Filtrat wird per GC/MS analysiert und bis zur weiteren Umsetzung beim Verfahrensschritt c) aufbewahrt.

Verfahrensschritt d)

35,8 g (0,1 mol) 3,3'-Tertiärbutyl-2,2'-dihydroxy-5,5'-dimethoxybiphenyl werden mit 180 ml Toluol und 46 ml (= 33,4 g; 0,33 mol) Triethylamin versetzt und unter Rühren gelöst. Diese Lösung wird unter Rühren tropfenweise innerhalb von 1 h 30 min bei einer Temperatur von 0 bis 4 °C zu einer Lösung von 8,77 ml (= 13,8 g; 0,1 mol) Phosphortrichlorid in 80 ml Toluol gegeben. Nach vollendeter Zugabe wird innerhalb von 2 h auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend weitere 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Dabei fällt das entstehende Triethylammoniumchlorid als weißer Feststoff aus. Dieser wird mit Hilfe einer Fritte abgetrennt, das Filtrat wird per GC/MS analysiert und bis zur weiteren Umsetzung beim Verfahrensschritt b) aufbewahrt.

Verfahrensschritt b)

In einem 1 l Schlenkrohr werden 35,8 g (0,1 mol) 3,3'-Tertiärbutyl-2,2'-dihydroxy-5,5'-dimethoxybiphenyl in 300 ml Toluol und 13,9 ml (= 10,12 g; 0,1 mol) Triethylamin unter Rühren gelöst. Zu dieser Lösung wird die im Verfahrensschritt b) hergestellte, das Zwischenprodukt D enthaltende Lösung bei Raumtemperatur innerhalb von 2 h tropfenweise zugegeben. Nach vollendeter Zugabe werden noch weitere 30 min bei Raumtemperatur gerührt, wobei Triethylammoniumchlorid als weißer Feststoff ausfällt. Zur Prüfung auf vollständigen Umsatz wird die Lösung der Reaktionsmischung mittels LC/MS untersucht. Haben sich die Ausgangsverbindungen noch nicht vollständig umgesetzt, wird das Reaktionsgemisch für 2 h auf 80 °C erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird das ausgefallene Triethylammoniumchlorid über eine Fritte abfiltriert und das Filtrat zur weiteren Verarbeitung im Verfahrensschritt c) aufbewahrt.

Verfahrensschritt c)

Zu dem Filtrat aus dem Verfahrensschritt b), das das Zwischenprodukt B enthält, werden 15,9 ml (= 11,57 g; 0,11 mol) Triethylamin gegeben. Zu dieser Lösung wird bei 0 °C innerhalb von 2,5 h tropfenweise das Filtrat aus dem Verfahrensschritt a), das das Zwischenprodukt A
5 enthält, zugegeben. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt und noch weitere 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das ausgefallene Triethylammoniumchlorid über eine Fritte abfiltriert. Nachdem das Lösemittel des Filtrats im Ölpumpenvakuum abdestilliert ist, wird der Rückstand mit 400 ml Acetonitril aufgeschlämmt, das Produkt über eine Fritte abfiltriert, der Rückstand zweimal mit 50 ml Acetonitril
10 gewaschen und schließlich im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Gesamtausbeute: 40 – 60 % (bezogen auf die Biphenyl-Verbindung)

Reinheit (³¹P- NMR): > 99 %

³¹P-NMR (CD₂Cl₂): δ 119.2 (m); 119.8 (m); 139.5 (m); 140.1 (m);

¹H-NMR (CD₂Cl₂): 1.02..1.26 (36 H); 3.67..3.74 (12 H); 6.43..7.99 (12 H);

15 FAB-MS: m/e 911 (100%, M+), 744 (18%), 387 (13%).

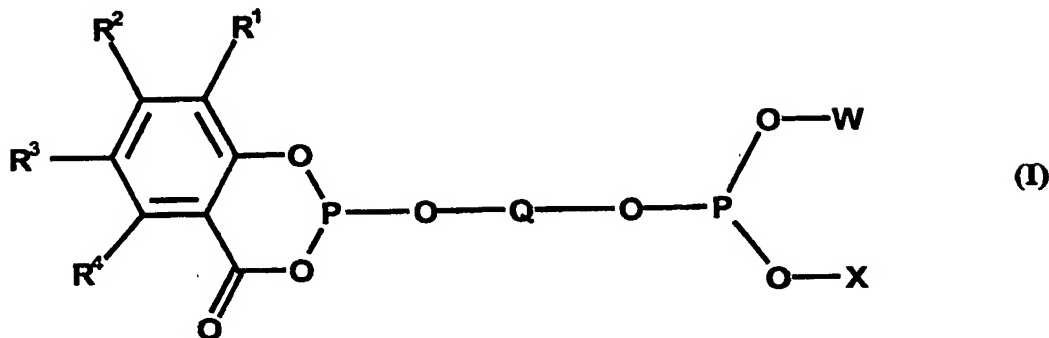
Beispiel 2

Verfahrensschritte a) und c) wie Beispiel 1.

20 Verfahrensschritt d) und b):

In einen 1 l Schlenkrohr werden 71,6 g (0,2 mol) 3,3'-Tertiärbutyl-2,2'-dihydroxy-5,5'-dimethoxybisphenol in 450 ml Toluol und 59,9 ml (0,43 mol) Triethylamin unter Rühren gelöst. Die Hälfte dieser Lösung wird unter Rühren tropfenweise innerhalb von 1 h 30 min bei -20 °C zu einer Lösung von 8,77 ml (0,1 mol) Phosphortrichlorid in 80 ml Toluol gegeben.

25 Nach vollendeter Zugabe wird innerhalb von 2 h auf 0 - 4 °C erwärmt und weiter 2 h gerührt. Zu dieser Lösung wird innerhalb von 1 h 30 min bei 0 - 4 °C die 2. Hälfte der Bisphenyl/Triethylamin-Lösung zugegeben. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 2 h gerührt. Zur Prüfung auf vollständigen Umsatz wird die Lösung der Reaktionsmischung mittels LC/MS untersucht. Haben sich die Ausgangsverbindungen noch
30 nicht vollständig umgesetzt, wird das Reaktionsgemisch für 2 h auf 80 °C erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird das ausgefallene Triethylammoniumchlorid über eine Fritte abfiltriert und das Filtrat zur weiteren Verarbeitung im Verfahrensschritt d) aufbewahrt.

Patentansprüche:**1. Verfahren zur Herstellung von Bisphosphiten der Formel I**

mit $R^1, R^2, R^3, R^4 = H$, aliphatischer, alicyclischer, aliphatisch-alicyclischer, heterocyclischer, aliphatisch-heterocyclischer, aromatischer, aromatisch-aromatischer, aliphatisch-aromatischer Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 50 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, $-CF_3$, $-OR^7$, $-COR^7$, $-CO_2R^7$, $-CO_2M$, $-SR^7$, $-SO_2R^7$, $-SOR^7$, $-SO_3R^7$, $-SO_3M$, $-SO_2NR^7R^8$, NR^7R^8 , $N=CR^7R^8$, NH_2 , wobei R^1 bis R^4 eine gleiche oder unterschiedliche Bedeutung besitzen und kovalent miteinander verknüpft sein können,

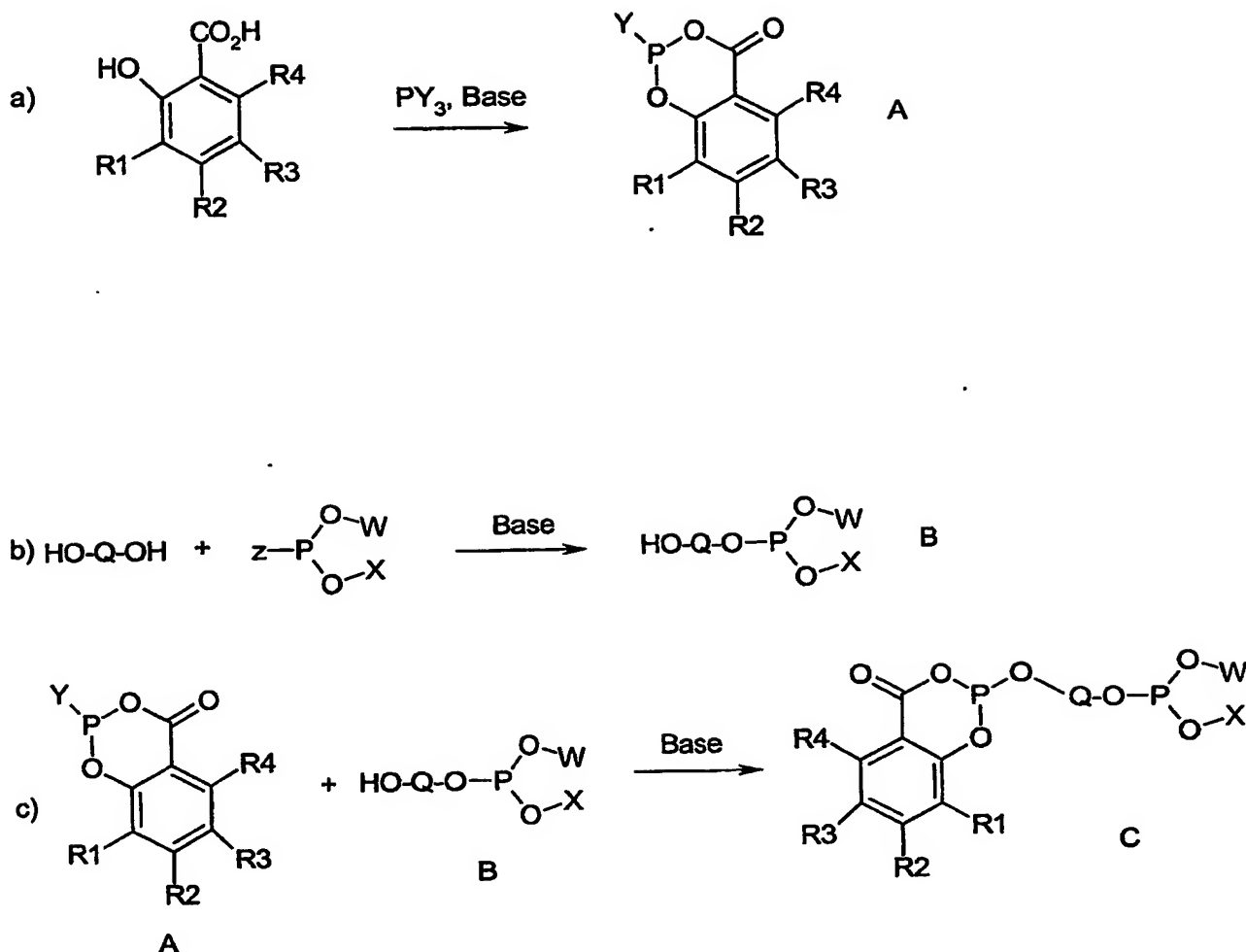
$R^7, R^8 = H$, substituierter oder unsubstituierter, aliphatischer oder aromatischer Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 25 Kohlenstoffatomen, mit gleicher oder unterschiedlicher Bedeutung,

$M = \text{Alkalimetall-}, \text{Erdalkalimetall-}, \text{Ammonium-}, \text{Phosphoniumion}$

$Q = \text{zweiwertiger aliphatischer, alicyclischer, aliphatisch-alicyclischer, heterocyclischer, aliphatisch-heterocyclischer, aromatischer, aliphatisch-aromatischer Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 50 Kohlenstoffatomen,}$

$Z, Y = Cl, Br, I$

$W, X = \text{aliphatische, alicyclische, aliphatisch-alicyclische, heterocyclische, aliphatisch-heterocyclische, aromatische, aromatisch-aromatische, aliphatisch-aromatische Kohlenwasserstoffreste mit 1 bis 50 Kohlenstoffatomen, die gleich oder unterschiedlich oder kovalent miteinander verknüpft sein können, wobei die Reaktionssequenz}$



durchgeführt wird,

- 5 dadurch gekennzeichnet,
dass die Reaktionsschritte a), b) und c) in aprotischen und unpolaren Lösungsmitteln durchgeführt werden, wobei das Addukt Base • HY bzw. Base • HZ nach mindestens einem der Reaktionsschritte a), b) oder c) abfiltriert wird und erst das Endprodukt isoliert und gereinigt wird.

10

2. Verfahren nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
dass als Base tertiäre Amine eingesetzt werden.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2,

dadurch gekennzeichnet,

dass als aprotisches und unpolares Lösungsmittel Benzol, Toluol, Ethylbenzol, Cyclohexan eingesetzt werden.

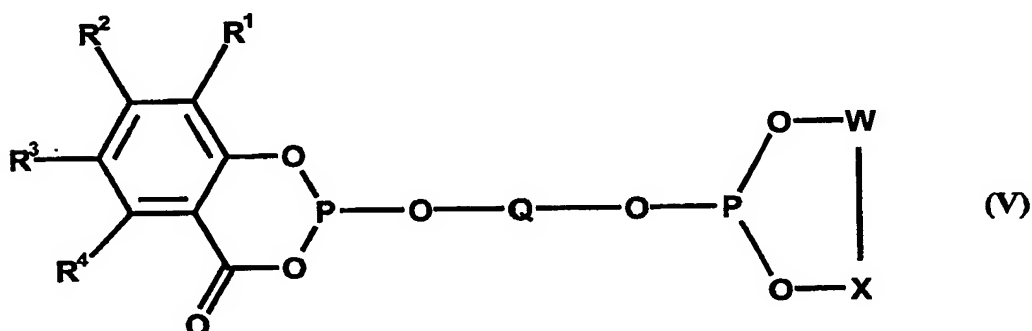
5

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3,

dadurch gekennzeichnet,

dass W und X aliphatische, alicyclische, aliphatisch-alicyclische, heterocyclische, aliphatisch-heterocyclische, aromatische, aromatisch-aromatische, aliphatisch-aromatische

10 Kohlenwasserstoffreste mit 1 bis 50 Kohlenstoffatomen, mit einer kovalenten Verknüpfung gemäß Formel V

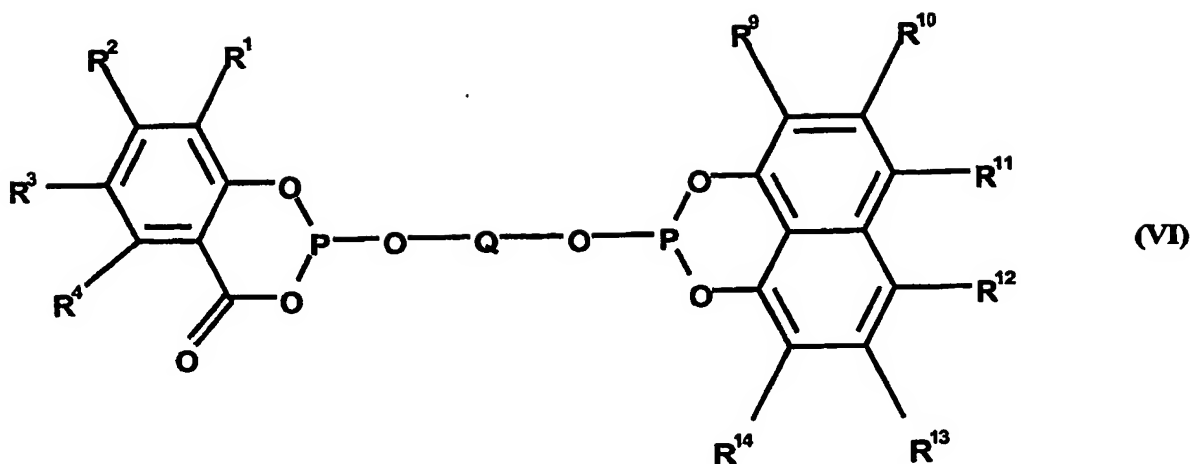


15 sind und R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und Q die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen und Maßgaben besitzen.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3,

dadurch gekennzeichnet,

20 dass W und X aromatische Kohlenwasserstoffreste mit 1 bis 50 Kohlenstoffatomen mit kovalenten Verknüpfungen gemäß Formel VI



sind,

mit $R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14} = H$, aliphatischer, alicyclischer, aliphatisch-alicyclischer, heterocyclischer, aliphatisch-heterocyclischer, aromatisch-aromatischer, aromatischer, aliphatisch-aromatischer Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 50 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, $-CF_3$, $-OR^{25}$, $-COR^{25}$, $-CO_2R^{25}$, $-CO_2M$, $-SR^{25}$, $-SO_2R^{25}$, $-SOR^{25}$, $-SO_3R^{25}$, $-SO_3M$, $-SO_2NR^{25}R^{26}$, $NR^{25}R^{26}$, $N=CR^{25}R^{26}$, NH_2 , wobei R^9 bis R^{14} eine gleiche oder unterschiedliche Bedeutung besitzen und kovalent miteinander verknüpft sein können,

$R^{25}, R^{26} = H$, substituierter oder unsubstituierter, aliphatischer oder aromatischer Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 25 Kohlenstoffatomen, mit gleicher oder unterschiedlicher Bedeutung,

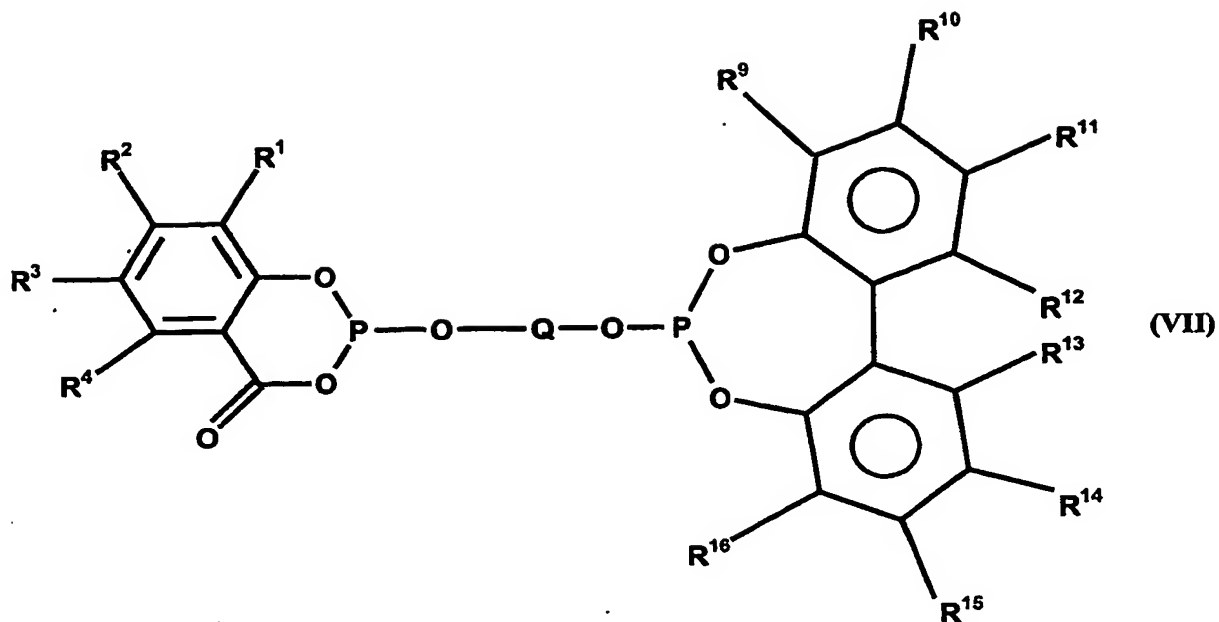
$M = \text{Alkalimetall-, Erdalkalimetall-, Ammonium-, Phosphoniumion und}$

R^1, R^2, R^3, R^4 und Q die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen und Maßgaben besitzen.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3,

dadurch gekennzeichnet,

dass W und X aromatische Kohlenwasserstoffreste mit 1 bis 50 Kohlenstoffatomen mit einer kovalenten Verknüpfung gemäß Formel VII



sind,

mit $R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16} = H$, aliphatischer, alicyclischer, aliphatisch-alicyclischer, heterocyclischer, aliphatisch-heterocyclischer, aromatischer, aromatisch-aromatischer, aliphatisch-aromatischer Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 50 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, $-CF_3$, $-OR^{25}$, $-COR^{25}$, $-CO_2R^{25}$, $-CO_2M$, $-SR^{25}$, $-SO_2R^{25}$, $-SOR^{25}$, $-SO_3R^{25}$, $-SO_3M$, $-SO_2NR^{25}R^{26}$, $NR^{25}R^{26}$, $N=CR^{25}R^{26}$, NH_2 , wobei R^9 bis R^{16} eine gleiche oder unterschiedliche Bedeutung besitzen und kovalent miteinander verknüpft sein können,

$R^{25}, R^{26} = H$, substituierter oder unsubstituierter, aliphatischer oder aromatischer Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 25 Kohlenstoffatomen, mit gleicher oder unterschiedlicher Bedeutung,

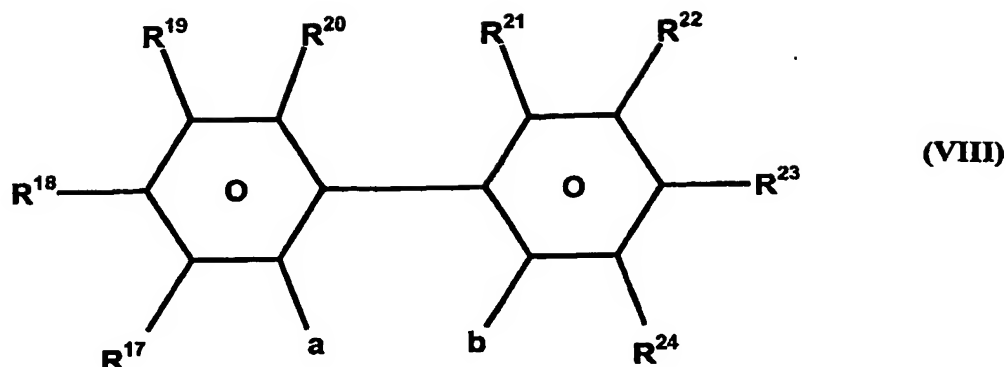
$M =$ Alkalimetall-, Erdalkalimetall-, Ammonium-, Phosphoniumion und

R^1, R^2, R^3, R^4 und Q die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen und Maßgaben besitzen.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6,

dadurch gekennzeichnet,

dass das Q ein Kohlenwasserstoffrest gemäß Formel VIII



ist,

mit $R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24} = H$, aliphatischer, alicyclischer, aliphatisch-
 5 alicyclischer, heterocyclischer, aliphatisch-heterocyclischer, aromatisch-aromatischer, aromatischer, aliphatisch-aromatischer Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 50 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, $-CF_3$, $-OR^{25}$, $-COR^{25}$, $-CO_2R^{25}$, $-CO_2M$, $-SR^{25}$, $-SO_2R^{25}$, $-SOR^{25}$, $-SO_3R^{25}$, $-SO_3M$, $-SO_2NR^{25}R^{26}$, $NR^{25}R^{26}$, $N=CR^{25}R^{26}$, NH_2 , wobei R^{17} bis R^{24} eine gleiche oder unterschiedliche Bedeutung besitzen und kovalent miteinander verknüpft sein können,

10 $R^{25}, R^{26} = H$, substituierter oder unsubstituierter, aliphatischer oder aromatischer Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 25 Kohlenstoffatomen,
 $M = \text{Alkalimetall-}, \text{Erdalkalimetall-}, \text{Ammonium-}, \text{Phosphoniumion}$
 wobei die Positionen a und b als Anknüpfungspunkte dienen.

15 8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7,

dadurch gekennzeichnet,

X und W eine kovalente Verknüpfung aufweisen und das in Reaktionsschritt c) eingesetzte
 entsprechende Edukt gemäß Reaktionsschritt d) in einem aprotischen und unpolaren
 20 Lösungsmittel hergestellt wird



Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2002/013418



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference O.Z. 5994-WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP2002/013418	International filing date (day/month/year) 28 November 2002 (28.11.2002)	Priority date (day/month/year) 13 March 2002 (13.03.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07F 9/6574		
Applicant OXENO OLEFINCHEMIE GMBH		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of <u>10</u> sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 09 July 2003 (09.07.2003)	Date of completion of this report 17 November 2003 (17.11.2003)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP2002/013418

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
pages 1-4, 6-12, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages 5, 13-15, filed with the letter of 11 October 2003 (11.10.2003)
- ☒ the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages 1-8, filed with the letter of 11 October 2003 (11.10.2003)
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 02/13418

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-8	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-8	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-8	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

1. The following search report citations (D) are mentioned in this report:

D1: SELENT D ET AL: 'NEW PHOSPHORUS LIGANDS FOR THE RHODIUM-CATALYZED ISOMERIZATION/HYDROFORMYLATION OF INTERNAL OCTENES' ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION, VERLAG CHEMIE. WEINHEIM, DE, Vol. 40, No. 9, 4 May 2001 (2001-05-04), pages 1696-1698, XP002234378 ISSN: 0570-0833 & ANGEW. CHEM. INT. ED. SUPPORTING INFORMATION SHEETS 1-9, [Online] found on the Internet: <URL:http://www.wiley_vch.de/contents/jc_2002/2001/z16163_s.pdf> [found on 2003-03-12]

D2: WO 99 06416 A (E.I. DU PONT DE NEMOURS)

D3: GB-A-1 107 220 (FARBWERKE HOECHST AG)

D4: EP-A-1 201 675 (OXENO OLEFINCHEMIE GMBH)

2. The amendments submitted with the letter of 9 October 2003 meet the requirements of PCT Article 34(2)(b) since they do not go beyond the disclosure in the international application as filed.

3. The present application concerns a method of producing bisphosphites. In the method as per the amended claim 1, a base Hal adduct is filtered off after at least one of the reaction steps and only then is the end product isolated and purified.

4. Novelty (PCT Article 33(2))

D1 discloses the preparation of compounds of general formula (I) as per the current claim 1 (D1: supporting information). In contrast to the method as per the current claim 1, however, the compounds are prepared in THF as solvent. Therefore novelty is recognized for the current subject matter claimed and the requirements of PCT Article 33(2) are met.

5. Inventive step (PCT Article 33(3))

- 5.1 D1 is considered the closest prior art since it discloses compounds of general formula (I) as per the present application and a method for preparing them.

D1 discloses a three-step preparation method: in a first step, similarly to reaction step b) as per the current claim 1, a phosphite is prepared (D1: compounds A and B, second method step in each case). The reaction here takes place in a solvent mixture comprising THF and hexane. When the reaction has taken place, the solvent is changed and the intermediate product obtained following filtration and concentration by evaporation of the solvent (for compound A) or crystallization (for compound B). In contrast, according to the claimed method, the reaction is carried out in an aprotic and nonpolar

solvent.

In a further step, D1 discloses the reaction of compounds A and B with a 3-halo-1,3,2-dioxaphosphin-4-one (examples 2 to 7), which corresponds to reaction c) according to the present application. Unlike the present application, the D1 reaction is carried out in a solvent mixture comprising THF and hexane. Reaction a) as per the present application for preparing intermediate products A is not disclosed in D1.

The technical effect brought about by the difference from the method disclosed in D1 is that, with the claimed method, the intermediate products formed can be separated off more easily owing to the use of an aprotic nonpolar solvent (page 5, paragraph 2, of the present description). The claimed method dispenses with the reprocessing of the intermediate products. Thus the technical problem to be solved by the present application can be considered that of devising an improved method for preparing compounds as per general formula (I). In particular, the solvent-exchange steps are eliminated.

- 5.2 D3 discloses the preparation of compounds as per intermediate product A of the present application. Preparation is carried out in an inert organic solvent (D3: page 1, column 2, line 41, toluene, for example). The examples show the use of aprotic nonpolar solvents, such as benzene and toluene. According to D3, either the alkaline salts of the hydroxy acids are used when any water present has been removed azeotropically (examples 5 and 7), or the reaction is carried out in the presence of

aqueous bases (example 6). Therefore in the second case a protic solvent is present. A combination of the technical teachings of D1 and D3 would thus not lead to the subject matter of the application.

D2 discloses the preparation of bisphosphites in two stages (see example 1). A phenol is first reacted with PCl_3 in toluene and then further reacted with a binaphthol, likewise in toluene. According to the present application, the process should be carried out with as little water as possible (page 12, lines 13 to 16), so that hydrolysis reactions can be avoided. Therefore, proceeding from D1, the use of a method as per D1 does not appear to be suggested since it involves the processing of aqueous solutions.

Consequently the claimed method can be considered to involve an inventive step.

6. Industrial applicability (PCT Article 33(4))

The industrial applicability of the subject matter of the current claims is recognized.

7. D4 was published after the priority date of the present application, but before its international filing date. Therefore, if the priority of the present application is invalid, its content would be considered to belong to the prior art. When the application enters the European phase, D4 will also be used in the assessment of novelty even if the priority is valid.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 02/13418

8. Contrary to the requirements of PCT Rule 5.1(a)(ii), the description did not cite D1 or the relevant prior art contained therein.